LES ANTALGIQUES

En 1984, l'OMS a proposé un protocole de prise en charge de la douleur, plus particulièrement du cancer, en définissant 3 paliers :

- le palier 1 correspond à des douleurs d'intensité faible (entre 0 et 4 sur une EVA) et doit être traité avec des médicaments non morphiniques : paracétamol, aspirine et AINS

- le palier 2 correspond à des douleurs d'intensité modérée (entre 4 et 6 sur une EVA) et doit être traité avec des morphiniques faibles ou "mineurs", qui comprennent la codéine, le dextropropoxyphène, administrés seuls ou en association avec les médicaments du palier 1

- le palier 3 correspond à des douleurs d'intensité forte (entre 6 et 10 sur une EVA) et doit être traité avec des morphiniques forts ou "majeurs" : morphine, hydromorphone, fentanyl…

I Médicaments du palier 1

A) Acide acétylsalicylique

1) Données générales

L'aspirine est antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire. L'acide acétylsalicylique est surtout efficace lors de céphalées, myalgies, douleurs osseuses, arthralgies. Il agit moins sur les douleurs viscérales.

Cette molécule existe sous de nombreuses présentations orales (seule ou en association) et sous une forme injectable (Aspégic*). Les formes orales permettent une absorption variable selon la forme utilisée (simple – effervescente – micrograins enrobés – entérosolubles). La posologie maximale est de 3 g/j.

2) Interactions médicamenteuses

L'acide acétylsalicylique potentialise :
- l'effet anticoagulant des antivitamines K et de l'héparine
- l'effet hypoglycémiant des sulfamides antidiabétiques

Il diminue l'action des uricosuriques.

3) Effets secondaires

Ils sont essentiellement liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

a) Troubles digestifs

Erosions gastriques
Ulcères gastriques avec hémorragie digestive

b) Troubles de l'élimination de l'acide urique

A faible dose, l'aspirine inhibe la sécrétion d'acide urique par le tubule distal et inhibe l'urico-élimination.

A forte dose, l'élimination est augmentée et la résorption tubulaire proximale est diminuée.

c) Réactions de type allergique

Peuvent aller du rash cutané au syndrome de Lyell
Prudence si allergie ou asthme

d) Troubles de l'hémostase

L'action anti-agrégante plaquettaire (parfois utilisée en thérapeutique) dure de 10 à 15 jours après l'arrêt du médicament.

B) Paracétamol

1) Données générales

Le paracétamol est le métabolite actif de la phénacétine. Son pouvoir antalgique, de même que son pouvoir antipyrétique, est comparable à celui de l'aspirine. Il est par contre peu actif sur l'inflammation.

La posologie quotidienne maximale est de 8 g par jour en 4 prises.

Il est commercialisé sous de nombreuses formes, soit seul (niveau I de l'OMS), soit associé à d'autres principes actifs, notamment la codéine ou le dextropropoxyphène (niveau II). Il existe une forme injectable qui obéit aux mêmes règles posologiques (Perfalgan*).

2) Effets secondaires

Risque rare de cytolyse hépatique potentiellement grave, essentiellement chez les sujets dénutris, présentant des lésions hépatiques pré-existantes ou insuffisants rénaux.

En cas de surdosage prolongé ou d'intoxication par prise unique supérieure à 10 g, il y a possibilité de nécrose hépatique. L'antidote de l'intoxication massive est la N-acétyl cystéine (Fluimicil*).

C) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

1) Données générales

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase, et par là, la synthèse des prostaglandines. En plus de leur effet anti-inflammatoire, ils ont une action antalgique qui relève de leur effet périphérique mais aussi d'une action analgésique au niveau des structures nerveuses centrales.

Ils sont largement utilisés en rhumatologie, en particulier dans les pathologies inflammatoires où leur action varie en fonction du type d'atteinte (les spondylarthropathies seraient notablement plus améliorées que les autres rhumatismes inflammatoires), mais aussi dans les atteintes dégénératives (arthrose) en poussées évolutives. Ces produits sont également utilisés dans d'autres pathologies douloureuses : céphalées, lombalgies et lombosciatalgies, myalgies diverses, dysménorrhées, douleurs dentaires et ORL, douleurs postopératoires, douleurs post-traumatiques… En cancérologie, ils sont utiles dans les douleurs des cancers du pancréas et dans les localisations osseuses primitives ou métastatiques, car les cellules cancéreuses fabriquent des substances "prostaglandine like".

Les AINS inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX²) limiteraient l'incidence des effets secondaires observés avec les AINS "classiques".

Ils sont présentés sous forme orale, à l'exception du kétoprofène qui possède une forme injectable. Les COX² vont apparaître aussi sous forme injectable.

Produits	Posologie usuelle chez l'adulte (mg/j)	Nombre de prises quotidiennes
arylacétates - diclofénac (Voltarène*)	150	3
Dérivés proprioniques - kétoprofène (Profenid*) - naproxène (Apranax*) - ibuprofène (Brufen*) - flurbiprofène (Cébutid*)	 150 275 à 750 1200 200	 2 1 à 2 3 2
Fénamates - ac. niflumique (Nifluril*) - ac. méfénamique (Ponstyl*)	 750 1000	 3 3
Dérivés indolés - indométacine (Indocid*)	75	3
Dérivés pyrazolés - phénylbutazone (Butazolidine*)	300	3
Oxicams - ténoxicam (Tilcotil*) - piroxicam (Feldène*)	 20 20	 1 2
Cox 2 - celecoxib (Celebrex*) - rofecoxib (Vioxx*)	 200 12,5	 2 1

2) Effets secondaires

a) AINS et tube digestif

- ulcères gastro-duodénaux
- gastralgies
- rectite
- diarrhées

b) AINS et rein

- insuffisance rénale aiguë ischémique

- néphrite interstitielle aiguë d'origine immuno-allergique
- nécrose papillaire

Ces complications apparaissent plus fréquemment chez la personne âgée, en cas de déshydratation ou d'hypovolémie, en cas d'insuffisance rénale pré-existante et surtout en cas de traitement prolongé.

c) AINS et hémostase

- effet anti-agrégant plaquettaire

d) Toxicité hématologique

- des agranulocytoses et des pancytopénies ont été décrites avec l'indométacine et la phénylbutazone

e) Effet bronchospastique

- bronchospasme possible chez l'asthmatique

II Médicaments du palier 2

A) Antalgiques contenant de la noramidopyrine

1) Données générales

La noramidopyrine est un antalgique périphérique antipyrétique qui a une efficacité supérieure à celle du paracétamol ou de l'aspirine. Son délai d'action est plus court et la durée de l'antalgie plus prolongée.

Malheureusement cet antalgique puissant, efficace dans les douleurs, notamment viscérales, voit son emploi limité en raison d'effets secondaires rares, mais graves.

Elle est souvent associée à un antispasmodique dans de nombreuses spécialités (Avafortan*, Algo-buscopan*, Baralgine*, Viscéralgine Forte*…) mais l'intérêt de ces associations par rapport à la noramidopyrine employée seule n'a jamais été évalué à ce jour. Toutes les associations existent sous forme de comprimés, de suppositoire et injectables (IM- IV).

2) Effets secondaires

a) Réactions allergiques

- de la simple réaction cutanée au choc anaphylactique

b) Agranulocytose

- neutropénie majeure avec risques infectieux majeurs

3) Précautions d'emploi et contre-indications

Voie IV lente possible, mais préférer la voie IM
S'assurer de l'absence d'antécédent allergique
Contre-indications : insuffisance hépato-rénale grave
insuffisance médullaire

4) Associations

A l'exception de la Novalgine*, les autres spécialités associent à la noramidopyrine un antispasmodique (AlgoBuscopan*, Baralgine*) ou de la codéine (Viscéralgine forte*, Salgydal*).

Il faut noter qu'aux Etats-Unis et dans un certain nombre de pays européens, cette molécule a été retirée du marché en raison de ses effets secondaires. Sa prescription doit donc être prudente avec une évaluation systématique du rapport bénéfice/risque.

B) Codéine

1) Données générales

La codéine ou méthylmorphine, est transformée en morphine par l'intermédiaire du cytochrome P450.

La puissance de l'activité antalgique est d'environ 1/10 de celle de la morphine par voie orale (100 mg de codéine = 10 mg de morphine). Sa demi-vie est de 2,5 à 3h et sa durée d'action 4 à 6 heures.

Ses effets secondaires sont ceux des opiacés : somnolence, vertiges, nausées, constipation. Le risque de dépendance est faible, mais la tolérance aux effets pharmacologiques existe.

2) Associations

La plupart des médicaments comportant de la codéine correspondent à une association avec du paracétamol (Dafalgan Codéiné*, Efferalgan Codéiné*,…), avec de l'aspirine (Compralgyl*) ou un mélange de ces deux molécules (Véganine*).

C) Dextropropoxyphène

1) Données générales

Il s'agit d'un dérivé morphinique de synthèse dont la puissance d'action antalgique par rapport à la morphine est de 1/10 et 1/15.

Ses effets secondaires les plus fréquents sont des nausées et des vomissements. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépato-cellulaire, ou d'insuffisance rénale grave.

2) Présentation et association

Il est commercialisé seul dans Antalvic* ou en association avec le paracétamol dans Di-Antalvic*. Le Propofan* est une association de dextropropoxyfène, de paracétamol, d'un salicylé et de caféine.

D) Néfopan (Acupan*)

1) Données générales

Cet antalgique dérivé de la benzoxacine, a une puissance d'action antalgique faible par rapport à la morphine (1 amp de 20 mg correspond à 0,5 mg de morphine). Son mécanisme d'action reposerait sur une interférence avec le système sérotoninergique (inhibition du recaptage des amines sympathiques, notamment de la sérotonine, au niveau du système nerveux central).

Ses effets secondaires, favorisés par une injection trop rapide, sont des nausées, des vomissements, une action parasympatholytique provoquant vertiges, sueurs, sècheresse buccale, somnolence et céphalées. Il peut augmenter la fréquence cardiaque et la tension artérielle.

2) Posologie et mode d'emploi

Il peut être injecté par voie IM, mais le mode d'emploi le plus habituel est l'injection IV très lente à raison de 20 à 40 mg (1 à 2 ampoules) toutes les 4h à 6 heures. L'administration continue avec un pousse-seringue électrique offre les meilleures conditions pour réduire les effets secondaires.

E) Tramadol (Topalgic*, Contramal*)

1) Données générales

Cette molécule a des propriétés morphiniques (agoniste µ faible) et une action au niveau des voies descendantes inhibitrices (actions sur la recapture de la noradrénaline et la libération de sérotonine). Sa puissance analgésique est d'environ 1/4 à 1/3 de celle de la morphine.

2) Présentation

Par voie orale il existe des formes immédiates dosées à 50 mg ou des formes à libération prolongées (100, 150 et 200 mg). La voie VI lente est réservée à l'usage hospitalier.

III Médicaments du palier 3

A) Morphine

1) Données générales

Ce médicament reste la molécule de référence des opioides agonistes. Elle est active, quelle que soit sa voie d'administration, y compris orale.

Elle est dégradée dans l'organisme au niveau hépatique avec production de plusieurs métabolites dont la morphine-6-glycuronide (M6G) qui a une action antalgique plus marquée que celle de la morphine. En cas d'insuffisance rénale l'accumulation de M6G explique des effets secondaires accrus. D'autre part par voie orale, la production de doses importantes de M6G est à la base l'efficacité de cette voie d'administration.

La vitesse de résorption de la morphine est plus ou moins rapide selon la voie d'administration. L'efficacité maximale est atteinte en :

- 20 minutes après injection IV
- 30 à 60 minutes après injection IM
- 45 à 90 minutes après injection sous-cutanée

La durée de l'analgésie est d'environ 4 à 6 heures après administration par voie orale (Sévédrol*, Actiskenan*, morphine à libération immédiate), IM ou sous-cutanée. Des préparations galéniques particulières permettent des prises quotidiennes (Kapanol*), bi ou triquotidiennes (Moscontin* ou Skenan*) par voie orale.

Par voie IV, il est souhaitable de réaliser une administration progressive, appelée "titration". En pratique, on injecte toutes les 5 à 10 minutes de petites doses (bolus) de 1 à 3 mg jusqu'à soulagement de la douleur. Cela permet de réduire aussi l'incidence les effets secondaires de type nausées et vomissements. Avec l'analgésie auto-contrôlée (PCA), on obtient un résultat similaire, mais le patient décide seul du moment où il doit s'administrer le médicament. La PCA réalise en fait une titration prolongée dans le temps.

2) Action antalgique

L'analgésie, effet utile et primordial des morphiniques se traduit par :

- une élévation du seuil de perception de la douleur
- une dénaturation du message douloureux
- une dépression des réactions corticales et sous-corticales

Cette analgésie est dose dépendante et un "effet plafond" n'est retrouvé que pour des posologies non habituelles en clinique.

L'effet antalgique peut s'accompagner d'une euphorie, d'une diminution de l'anxiété, voire d'une excitation, notamment chez le vieillard. Cependant, à fortes doses, l'effet hypnogène prédomine.

3) Autres effets (certains pouvant limiter l'utilisation du médicament)

a) Effets respiratoires

La morphine agit directement sur les centres respiratoires et diminue la réponse au CO². La fréquence et le volume minute sont diminués ; au pire, une apnée peut se produire. Cet effet sera majoré par tous les agents déprimant le système nerveux central (alcool, benzodiazépines).

La dépression respiratoire peut survenir dans les 5 à 10 minutes suivant une injection IV. Elle sera beaucoup plus retardée après administration IM ou SC (dans les 30 à 90 minutes). L'injection de morphine par voie péridurale ou en intrathécal expose aussi à ce risque mais de façon encore plus tardive (jusqu'à 12h). L'administration d'un antagoniste spécifique (naloxone = Narcan*) permet d'inhiber cette dépression mais il faut savoir que la ½ vie de l'antagoniste étant courte une récidive possible des troubles respiratoires nécessite une surveillance prolongée.

La morphine utilisée par voie orale entraîne classiquement une tolérance progressive face au risque respiratoire, au moins de façon partielle.

b) Effets digestifs

Nausées et vomissements, en cas d'administration de courte durée ; ralentissement du transit intestinal responsable d'une constipation pour l'apport prolongé.

Une augmentation de la pression dans les voies biliaires et du tonus du sphincter d'Oddi est aussi notée.

c) Effets sur l'appareil urinaire

La morphine peut être responsable d'une rétention urinaire, en particulier chez les hommes âgés.

d) Autres effets

- myosis

- activité antitussive
- prurit (surtout si administration par voie péridurale)

B) Péthidine (Dolosal*)

Environ 10 fois moins puissante que la morphine, la péthidine est essentiellement utilisée par voie parentérale. Sa durée d'action est d'environ 4 heures.

Elle peut provoquer une histaminolibération importante, d'où des effets cardiovasculaires (tachycardie – hypotension artérielle) beaucoup plus marquée que ceux de la morphine.

L'administration chronique de cet opioïde est déconseillée chez le vieillard ou chez l'insuffisant rénal en raison de l'accumulation de norpéthidine, métabolite excrété par le rein et potentiellement neurotoxique.

C) Hydromorphone (Sophidone LP*)

La Nalbuphine, 10 fois plus puissant que la morphine à une durée d'action de 4 heures. Cependant la seule forme disponible est une forme retard qui procure une analgésie de 12 heures environ avec une latence d'action de 30 à 45 minutes.

D) Nalbuphine (Nubain*)

La Nalbuphine est un agoniste-antagoniste (agoniste K partielle et action antagoniste µ faible) dont la durée d'action est de 4 heures et la puissance sensiblement équivalente à celle de la morphine. Sa posologie est de 10 à 20 mg par injection IV ou IM avec un effet plafond qui apparaît à partir d'une dose de 30 mg. Son délai d'action de quelques minutes est utile dans les situations d'urgence.

E) Buprénorphine (Temgésic*)

Cet agoniste partiel, est beaucoup plus puissant que la morphine (30 à 50 fois) et a une durée d'action particulièrement prolongée (6 à 12 h). Il se présente sous forme :

- sublinguale (comprimé à 0,2 mg), utilisable en ambulatoire
- injectable (ampoules de 0,3 mg par voie SC, IM ou IV) réservée à l'usage hospitalier

Une action sédative centrale avec somnolence quelques fois importante ou des manifestations dysphoriques ainsi que des nausées et vomissements fréquents peuvent compliquer son utilisation.

F) Fentanyl transdermique (Durogésic*)

Cet agoniste morphinique pur peut être utilisé par voie transdermique grâce à des patchs autorisant une libération du principe actif pendant 72 heures. Plusieurs dosages sont disponibles (25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h), permettant au médecin de personnaliser la prescription soumise aux règles de stupéfiants.